

# **HEMOKROMATOSE**

**Klinisk penetrans av C282Y mutasjonen**



**Obligatorisk oppgave**

**Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo**

---

**Medisinstudent Kjersti Oppen**

**Veileder prof. Finn Wisløff**

---

## INNHALDSFORTEGNELSE

<b>1. Abstract.....</b>	<b>02</b>
<b>2. Innledning.....</b>	<b>03</b>
<b>2.1 Introduksjon.....</b>	<b>03</b>
<b>2.2 Symptomer og komplikasjoner .....</b>	<b>05</b>
<b>2.3 Diagnostikk.....</b>	<b>06</b>
<b>2.3.1 Biokjemiske prøver.....</b>	<b>06</b>
<b>2.3.2 Gentesting.....</b>	<b>07</b>
<b>2.3.3 Andre diagnostiske muligheter.....</b>	<b>07</b>
<b>2.4 Behandlingsmuligheter.....</b>	<b>08</b>
<b>2.5 Problemstilling.....</b>	<b>08</b>
<b>3. Metoder.....</b>	<b>09</b>
<b>4. Resultater.....</b>	<b>09</b>
<b>4.1 Originalartikler.....</b>	<b>09</b>
<b>4.2 Oversiktsartikler.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Diskusjon.....</b>	<b>13</b>
<b>6. Konklusjon.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Referanser.....</b>	<b>16</b>

## 1. ABSTRACT

**Title:** Hemochromatosis: Clinical Penetration of the C282Y Mutation

**Background:** Hemochromatosis is a disease in which iron accumulates in the body. Its most common form is caused by a homozygous gene mutation at the HFE gene called C282Y. The gene pattern is autosomal-recessive. The accumulation of iron is achieved over many years, and the clinical symptoms are often vague. It has been proposed that the clinical penetrance of the mutation is not complete, and the aim of this literature research is to establish the penetrance rate of the disease and how this relates to the possibility of starting screening programmes.

**Methods:** Searches performed using PubMed/Medline. 33 articles were considered, including 7 reviews.

**Results:** The tendency among the articles reviewed, especially the ones including a large population, is that the clinical penetrance is low. More research is needed to establish a more exact rate of penetrance, but at this moment, screening is not to be recommended considering this aspect.

## **2. INNLEDNING**

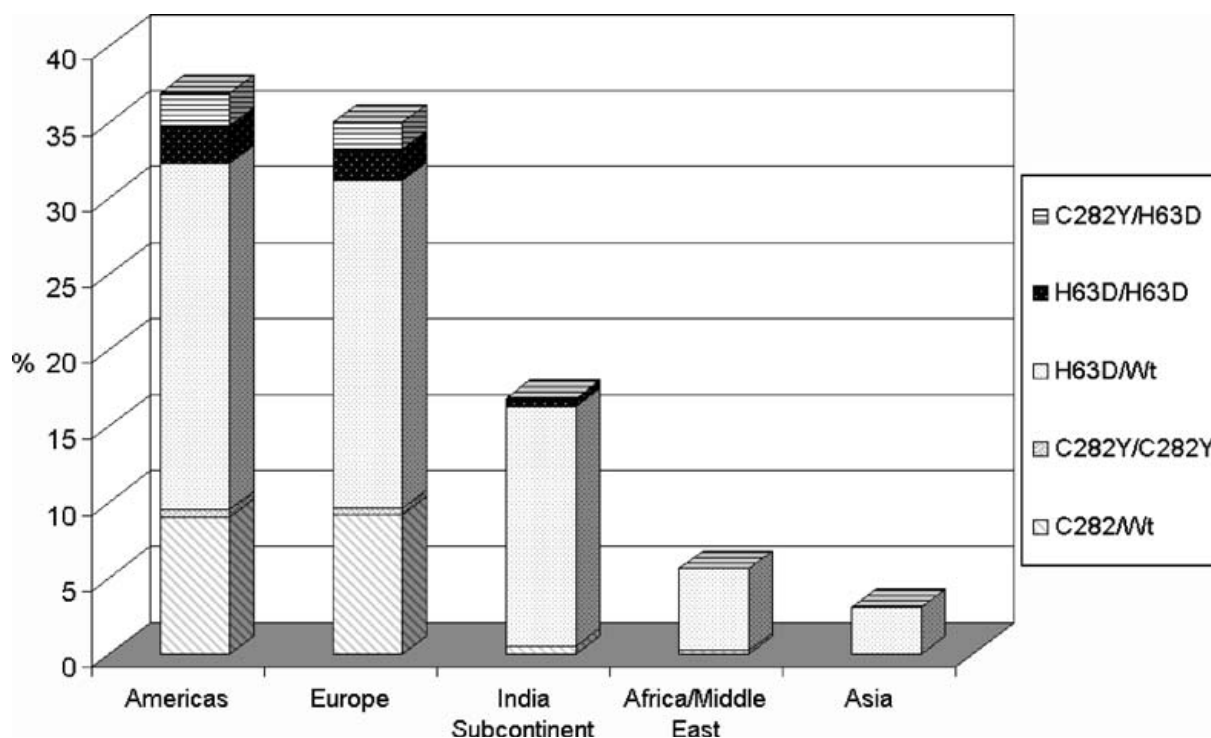
Det har i de senere årene dukket opp nye muligheter for screening for hemokromatose, og debatten rundt anerkjennelse av sykdommen og mulighetene for å oppdage den tidlig har økt i omfang siden det ble påvist ulike genmutasjoner som kan føre til jernopphopning i kroppen. Oppgaven vil diskutere i hvilken grad det er hensiktsmessig å screene for hemokromatose når en ser på hvor mange av de med det genetiske uttrykket for sykdommen som faktisk blir syke.

### **2.1 Introduksjon**

Hemokromatose er en autosomal recessiv sykdom som fører til økt opptak av jern fra tynntarmen, og resultatet blir økt absorpsjon av jern og deponering intracellulært. Hyppigst affisert er lever, pancreas, ledd, hjerte, hypofyse og gonader (1). Med økende jernmengder øker også mengden fritt jern som har direkte toksisk virkning på celler.

Jernopphopning i kroppen kan også ha andre årsaker. I denne oppgaven er det primær hemokromatose som vil bli diskutert. Det vil si den arvelige tilstanden hvor det er en mutasjon i HFE-genet på kromosom 6. Såkalt sekundær hemokromatose omfatter en rekke tilstander hvor jern opphopes i kroppen uten at det er en genmutasjon som ligger til grunn. Dette dreier seg for eksempel om jernavleiring som følge av blodtransfusjoner eller ved sykdommer som thalassemi og vil ikke bli diskutert videre.

Det er også viktig å skille mellom homozygot og heterozygot form av hemokromatose. Homozygot C282Y mutasjon affiserer 1 av 200-400 personer (2,7,8) og er den formen som alene kan gi det kliniske bildet med jernavleiringer. Ca 1 av 10 mennesker er heterozygote (2), men denne gruppen viser seg å være lite utsatt for jernavleiringer med mindre de over lang tid inntar store mengder jern, som for eksempel et livslangt bruk av jerntabletter uten kontroll av kroppens jernlagre (3). Bulaj og kollegaer konkluderer også med det samme; heterozygote som en gruppe avviker fenotypisk fra den normale genotypen, men komplikasjoner på grunn av jernoverskudd alene er ekstremt sjelden (11).



Figur 1: Frekvens av HFE C282Y og H63D mutasjoner i ulike populasjoner (18).

Det er store regionale forskjeller i frekvensen av de ulike mutasjonene, og det er verdt å merke seg at frekvensen er høyere i USA og Europa (Figur 1). På grunnlag av forskning på allelfrekvenser i mange ulike land antar man at en forfar som var kelter eller viking ga opphav til mutasjonen for mer enn 6000 år siden (26).

Det finnes flere mutasjoner som er ansvarlige for den kliniske manifestasjonen av hemokromatose. Det skilles nå mellom 4 typer, hvorav type 1 er den vanligste og er den som vil bli fokusert på i denne oppgaven. Denne er også kalt HFE-relatert eller klassisk arvereditær hemokromatose og er assosiert med en enkelt baseparmutasjon i HFE-genet lokalisert på kromosom 6. Det er særlig to typer mutasjoner som er vanlige i Norge, hvorav den mest utbredte er en substitusjon av tyrosin for cystein i posisjon 282 (C282Y) og den andre er en substitusjon av histidin for aspartat i posisjon 63 (H63D). Av en gruppe pasienter som klinisk tilfredsstilte kravene til hemokromatose fant Feder og kollegaer i 1996 en homozygot C282Y mutasjon hos 83 % og heterozygot C282Y/H63D hos 4% av pasientene (4). Senere studier har vist at rundt 90 % av hemokromatosepasienter er homozygot for C282Y (2,5).

Det begynner å bli større kunnskap om hvordan jernnivået reguleres (24,25). Ekskresjon av jern kan ikke reguleres, og jernoverskudd er derfor et resultat av for høyt opptak i tarmen. Redusert jern entrer antagelig den lumenale siden av cellen gjennom DMT1 (Divalent Metal Transporter). I tarmcellen kan jern enten lagres som ferritin eller transporteres til blodbanen via ferroportin og bindes til transferrin. Reguleringen av jernopptak skjer ved at nivåene av disse jerntransportørene reguleres etter kroppens behov for jern. Under normale forhold vil umodne kryptceller ta opp sirkulerende transferrinbundet jern, og basert på nivået av jern, vil aktiviteten til DMT1 og ferroportin justeres slik at det tas opp riktige mengder jern avhengig av behovet. Dette avhenger av en interaksjon mellom transferrinreseptoren og HFE genproduktet, og ved en HFE mutasjon vil dette ikke skje. Kryptcellene vil dermed registrere et for lavt nivå av jern, og oppjustere jernopptaket.

Hepcidin, et hormon som produseres av leveren, har antagelig også en sentral rolle når det gjelder reguleringen av jernopptak. Det virker på ferroportin og inhiberer jerntransporten, slik at absorpsjonen nedsettes. Ved hemokromatose har en observert lave nivåer av hepcidin, noe som kan tenkes å bidra til den manglende kontrollen av jernopptaket. En tror også at HFE genproduktet er med på å regulere nivået av hepcidin.

## **2.2 Symptomer og komplikasjoner**

Den økte absorpsjonen av jern som sees ved hemokromatose, innebærer bare noen få milligram ekstra jernopptak hver dag, og derfor vil de kliniske manifestasjonene oppstå først fra omkring 40-årsalderen, når kroppens jernlagre har nådd 15 – 40 g. Normalt er jernlagrene på ca 4 g. Kvinner utvikler som regel symptomer senere enn menn på grunn av det beskyttende blodtapet via menstruasjon.

Symptomene i tidlige stadier kan være mangfoldige, hyppigst er ukarakteristisk slapphet og tretthet (6).

De vanligste symptomene er uspesifikke og kan for eksempel være slapphet, svakhet, artritt, impotens, magesmerter og hjerteplager. De vanligste kliniske funnene er hepatomegali, hyperpigmentering av hud, hypogonadisme og artropati (8). Senere kan det også utvikles bronsediabetes, kardiomyopati og levercancer.

Komplikasjoner er imidlertid blitt sjelden i dag fordi tilstanden diagnostiseres på et tidligere tidspunkt enn før.

## 2.3 Diagnostikk

Diagnostikk av hemokromatose er utfordrende fordi de kliniske symptomene opptrer sent i sykdomsforløpet. Utfordringen ligger både i å fange opp det mangfoldige kliniske bildet og å vurdere pasienter for screening. Det er foreløpig ingen enkelt test som har fullgod nytteverdi og pålitelighet.

### 2.3.1 Biokjemiske markører

- **S-Fe** har ingen direkte verdi for diagnostiseringen av jernoverskudd, men den er nyttig fordi den inngår i beregningen av transferrinmetningen. S-Fe viser stor døgnvariasjon og prøven må tas fastende om morgenen.
- **TIBC (jernbindingskapasitet)** måler den jernmengden en ville hatt i plasma hvis alt transferrin var mettet med jern, og er dermed et mål for totalt transferrin. TIBC er lav eller normal ved hemokromatose. Transferrin er et invert akutfaseprotein, dvs at det synker i konsentrasjon ved pågående akutfasereaksjon. Ved tilstander som ikke primært omfatter jernoverskudd kan transferrinmetningen være høy fordi hepatocellulær nekrose gir økt s-jern og fordi leversvikt gir nedsatt transferrinsyntese.
- **Jernmetning (transferrinmetning)** regnes ut ved å dividere s-Fe med s-TIBC. Beregning av jernmetning kan være en mer sensitiv parameter for tidlig diagnose av arvet hemokromatose enn ferritin eller serumjern alene (23).
- **Ferritin** er et protein som binder jern og fungerer som et jerndepot i vevet. Konsentrasjonen i vevet er i likevekt med konsentrasjonen i blodet, som er det vi måler. Likevekten er noe forskjellig fra individ til individ. Det er et akutfaseprotein, og kan derfor også øke i mange situasjoner som ikke involverer jernoverskudd. Eksempler på andre årsaker til høye verdier er infeksjoner, akutte og kroniske inflammatoriske sykdommer, hepatocellulær nekrose og alkoholmisbruk (9). Betydelig økte verdier ses særlig ved fulminante faser av akutt myelogen leukemi, levernekrose, transfusjonssiderose og hemokromatose.

Det er viktig å være klar over at hemokromatose i tidlig stadium ikke behøver å være ledsaget av høye ferritinverdier og at transferrinmetningen kan stige før s-ferritin (23).

Både s-transferrin og s-ferritin må relateres til anamnese og andre blodprøver som for eksempel CRP.

Endrede verdier ved disse blodprøvene kan altså forekomme ved flere tilstander enn hemokromatose, men i forhold til hemokromatose er det særlig to viktige bruksområder. For det første kan en oppdage jernopphopning før det er utviklet kliniske symptomer. For det andre er det et nyttig verktøy i oppfølgingen av pasienter som har fått påvist mutasjoner for hemokromatose.

*Biokjemisk penetrans* er et begrep som benyttes om individer med genmutasjon for hemokromatose som utvikler jernakkumulasjon vist ved disse prøvene uten at det nødvendigvis foreligger kliniske symptomer. Dette står i motsetning til *klinisk penetrans* som er et uttrykk begrenset til kliniske manifestasjoner av jernopphopningen.

### **2.3.2 Gentesting**

For å bestemme genotypen på HFE genet, benyttes PCR for å amplifisere DNA. Genet og dens relasjon til hemokromatose ble først oppdaget i 1996 og har siden blitt etablert som en del av utredningsmulighetene for hemokromatose (4). Indikasjoner for utføring av testen er omdiskutert.

HFE testen tas i EDTA glass og kan sendes i posten. Prøven koster ordinært 296 kroner ved Hormonlaboratoriet på Aker sykehus.

### **2.3.3 Andre diagnostiske muligheter**

Kvantitativ blodtapping (årelating) med bestemmelse av mobiliserbart jern kan brukes både diagnostisk og terapeutisk. Det brukes blant annet ved tvil, hvis en for eksempel har en negativ gentest, men funn av jern i hepatocytter ved leverbiopsi. Leverbiopsi med bestemmelse av jerninnhold kan gi mye informasjon, men er ikke alltid nødvendig med tanke på å stille diagnosen, og er en invasiv metode som kan være lite gunstig for pasienten.



## **2.4 Behandlingsmuligheter**

Behandlingsindikasjonen er usikker. En forsøker ofte med blodtapping for pasienter med dokumentert økt jerninnhold basert på økt ferritin konsentrasjon, positiv gentest eller leverbiopsi som viser jern i hepatocytene.

Jernoverskuddet reduseres over tid ved repeterte blodtappinger. Tappingen følges av regelmessige blodprøver for jernstatus. Dette er enkel, effektiv og relativt billig behandling (19). Det er vanlig å tappe en enhet (350 – 450 mL) en til to ganger i uken, avhengig av pasientens hematologiske og subjektive toleranse. Når serum ferritin og transferrin er kommet under referanseverdiene, går en over til å tappe 4 – 8 ganger i året.

Hos pasienter med fibrose i tidlige stadier, virker det som terapeutisk blodtapping gir stabilisering eller tregere progresjon av leversykdom (20).

Pasienter som starter blodtapping før det er utviklet symptomer eller irreversibel organskade har normal forventet levetid.

Pasientene bør rådes til ikke å benytte jernpreparater og unngå å spise blodmat og lever. De bør også unngå eller minimere alkoholbruk fordi jern og alkohol er synergistiske hepatotoksiner.

## **2.5. Problemstilling**

Det er mange aspekter som må vurderes før man kan konkludere for eller mot screening. WHO har formulert 10 kriterier for screening på generelt grunnlag:

1. Tilstanden bør utgjøre et viktig helseproblem.
2. Det bør finnes en akseptert behandling for pasienter som har tilstanden.
3. Diagnose- og behandlingsfasiliteter bør være tilgjengelige.
4. Tilstanden bør ha et latent eller tidlig symptomatisk stadium.
5. Det bør finnes en egnet test eller undersøkelsesmetode.
6. Testen bør være akseptabel for befolkningen.
7. Tilstandens naturlige forløp, herunder utvikling fra latent til manifest fase, bør være adekvat forstått.
8. Det bør foreligge enighet om hvem som bør få behandling.
9. Kostnadene ved sykdomsoppfølging (diagnostikk og behandling) må stå i rimelig forhold til helsevesenets samlede utgifter.

10. Funn av tilstanden bør forekomme fortløpene og ikke som et "en gang for alle" prinsipp.

Etisk sett møter en et problem når en vil screene for en sykdom hvor ikke alle som får påvist en genmutasjon vil utvikle symptomer. Oppgaven tar sikte på å vurdere hvor mange med homozygot C282Y mutasjon som utvikler symptomer og hvordan dette forholder seg til muligheten for å kunne igangsette screening for hemokromatose.

Som omtalt tidligere er C282Y mutasjonen den vanligste årsaken til klinisk uttrykk av sykdommen, og det er bare denne mutasjonstypen som vil bli vurdert. Heterozygote former er imidlertid også viktige, og det må finnes en strategi for hva slags videre oppfølging disse pasientene skal få. Det samme gjelder pasienter som har fått en positiv gentest uten å ha forhøyede jernverdier. Disse pasientene er i utgangspunktet symptomfrie mennesker som vil kreve oppfølging fra helsevesenet, noe som ikke er ønskelig i et helseøkonomisk perspektiv.

Et av problemene assosiert med penetransstudier er spørsmålet om hva diagnosen skal omfatte. Det er hovedsakelig tre måter å diagnostisere hemokromatose på:

1. **Klinisk symptomatologi.** Måle forekomst av for eksempel hudpigmentering, diabetes og leversykdom.
2. **Biokjemisk uttrykk.** Økt transferrinmetning og serum ferritin, eventuelt kun økt transferrinmetning.
3. **Genotype.** Begrense diagnosen til kun å inkludere homozygote for C282Y mutasjonen.

### 3. METODER

Det er utført systematiske søk i Pubmed med følgende søkeord:

- Hemochromatosis and mass screening and genotype and phenotype and C282Y  
Limits: English, Danish, Swedish, Norwegian, artikler fra 2000 – 2007, full tekst.

Søket ga 33 enkeltartikler inkludert 7 reviews, hvorav disse er vurdert og de mest aktuelle er benyttet videre.

Søk i Tidsskriftet for den Norske Lægeforening.

I tillegg er interessante referanser fulgt opp.

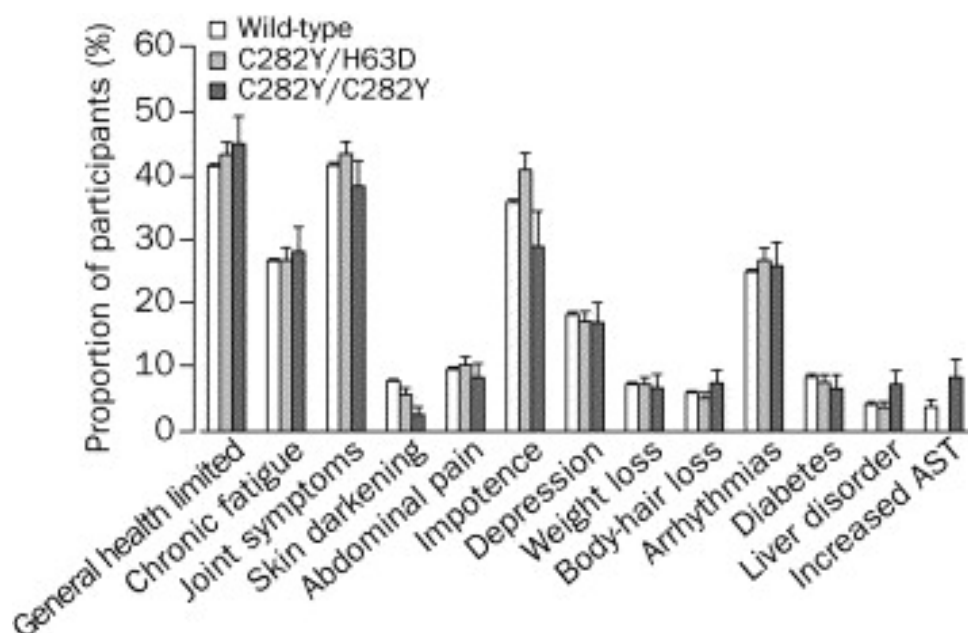
## **4. RESULTATER**

### **4.1 Originalartikler**

I California er det utført en stor screeningundersøkelse hvor 41.812 pasienter fra en klinikk ble inkludert (10). I denne studien kan Waalen og medarbeidere jevnt over ikke påvise noen statistisk signifikant forskjell i prevalensen av uspesifikke symptomer som er assosiert med jernoverskudd hos de med homozygot C282Y genotype i forhold til en gruppe kontroller som samsvarer med hensyn til kjønn, alder og tidligere kunnskap om diagnose. Bare prevalensen av leverproblemer/hepatitt og økt ASAT var statistisk signifikant økt hos C282Y homozygote. De fant også at de uspesifikke symptomene på jernoverskudd hadde en høy frekvens i den generelle populasjonen, noe som de mener kan forsvare at den direkte effekten av homozygot C282Y er minimal.

Beutler og kolleger har screenet 41.038 pasienter fra en klinikk i USA for HFE mutasjonen og undersøkt penetransen av symptomer ved hjelp av laboratorieundersøkelser og egenrapporterte symptomer (7). De fant at de vanligste symptomene (inkludert generelt dårlig helse, diabetes, leddplager, arytmi, impotens og hudpigmentering) ikke var hyppigere hos de 152 identifiserte homozygote enn hos kontrollene.

Kun én av de 152 homozygote hadde symptomer og funn som skulle tilsi en hemokromatose diagnose, og forfatterne estimerer i sin diskusjon at klinisk hemokromatose finnes hos mindre enn 1 % av de homozygote. Pasienter med kjent hemokromatose ble ikke inkludert i studien, og det er dermed usikkert om flere vil få symptomer ved oppfølging over lengre tid.



Figur 2: Frekvens av symptomer relatert til C282Y/C282Y, C282Y/H63D, og genotyper uten HFE mutasjon (7).

HUNT 2 undersøkelsen fra 2001 (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag) omfattet en populasjon på 65.238 personer (14). Her ble diagnostikk av hemokromatose bygget på forhøyede biokjemiske prøver og deretter videre utredning med gentest hos disse. Hyppigheten av C282Y homozygote var 0,68 % for menn og 0,41 % for kvinner. Av de 269 som var homozygot for C282Y og hadde forhøyede biokjemiske prøver, hadde kun 3,7 % av mennene og ingen kvinner cirrhose. Det ble ikke funnet noen forskjell på serum ferritin nivå og jernkonsentrasjon i leveren i forhold til alder. I en artikkel forfattet av Waalen og kolleger diskuteres også forskjeller med hensyn til alder og det vises til at C282Y genotypen ikke er signifikant økt hos unge i forhold til gamle og at det dermed er liten mortalitet knyttet til sykdommen (27).

Lainé og kollegaer har utført en studie hvor de vurderte kliniske og biokjemiske faktorer som var assosiert med manglende penetrans (13). 19.644 personer i Frankrike ble screenet for HFE mutasjoner og 78 personer ble funnet homozygote C282Y. De fant at 46 % av kvinnene (26/57) og 24 % av mennene (5/21) ikke viste kliniske tegn på sykdom. Kvinnelig kjønn og høy BMI ble funnet signifikant og uavhengig assosiert med en ikke-ekspressiv fenotype.

En studie utført av Sham og kollegaer i 2000 har valgt en noe annerledes tilnærming. De har identifisert og evaluert 123 asymptomatiske hemokromatosepasienter (16). Forfatterne demonstrerer at screening med transferrinmetning vil identifisere mange individer med kun moderate grader av jernoppbygning som ikke oppfyller de tradisjonelle fenotypiske kriteriene, men som viser seg å ha genotyper assosiert med jernoppbygning. De med lavere grad av jernoppbygning har mindre sannsynlighet for å være C282Y homozygote.

Ryan og medarbeidere har undersøkt 79 C282Y homozygote identifisert via familiescreening (17). Formålet var å finne ut om underdiagnostisering eller en lav grad av penetrans kan være årsaken til at frekvensen av genotypen er høyere enn antallet kliniske tilfeller som oppdages. De fant at 78 % (31/40) av mennene (gjennomsnittsalder 42 år) og 36 % (14/39) av kvinnene (gjennomsnittsalder 39 år) hadde jernoverskudd definert ved forhøyet transferrinmetning og ferritin. Den totale frekvensen av uspesifikke symptomer (fatigue, leddplager og impotens) hos menn og kvinner med biokjemisk jernoverskudd var imidlertid ikke signifikant forskjellig fra gruppen homozygote uten jernoverskudd.

McCune og kollegaer har identifisert 59 pasienter med homozygot C282Y mutasjon fra et område i South Wales ved hjelp av søk i sykehusjournaler. Det ble funnet at kun 1 % hadde en klinisk diagnose på jernoverskudd og fikk behandling. Biopsi ble utført hos 27 av de 59 homozygote, og cirrhose ble funnet hos 6 pasienter (21).

Gleeson og kollegaer har utført en kohortstudie i Irland hvor 209 C282Y homozygote ble identifisert via familiescreening (22). Studien ble gjennomført uten kontroller. Følgende symptomer ble rapportert for henholdsvis menn og kvinner: fatigue 43,3 % / 30,1 %, diabetes 2,8 % / 0 %, hudpigmentering 13,2 % / 2,9 %, artralgi 8,4 % / 5,8 %. Det ble ikke funnet kardiomyopati hos verken menn eller kvinner. Det er imidlertid ingen kontrollgruppe som sier noe om frekvensen av disse symptomene i en populasjon uten mutasjon i HFE genet.

## **4.2 Oversiktsartikler**

I 2006 ble det publisert en systematisk oversiktsartikkel hvor de tilgjengelige data tilsier at opptil 38 -50 % av C282Y homozygote utvikler jernoppbygning og 10 – 33 % utvikler sykdom (fibrose, cirrhose eller diabetes). De konkluderer med at sykdomsutvikling hos

C282Y homozygote garantert er under 100 %, men at det trengs mer data for å kunne si noe mer spesifikt (12).

Key Question	Studies, n	Study Designs (Reference)	Quality	Conclusions
1. Penetrance of hemochromatosis	11	1 retrospective cohort study (46)	Good: Genotyping of surviving Brusselton, Australia, cohort; potential selective mortality bias appears minimal. Small numbers.	17 y of clinical data for 10 screening-detected general population C282Y homozygotes illustrates variable disease expression and incomplete penetrance. Incomplete follow-up into older age where disease penetrance increases.
		1 retrospective and prospective cohort study (47)	Fair: Genotyping of representative Danish cohort during third examination. Results are likely to be compromised by selective mortality bias due to 35% loss of follow-up. Even accounting for potential bias, disease penetrance about 60%.	Additional 23 screening-detected C282Y homozygotes from the general population also illustrates variable disease penetrance and variable patterns of iron accumulation. No liver biopsies to confirm iron overload or disease.
		9 cross-sectional studies (32, 51–58)	Fair to good: Studies compromised by frequent inclusion of already-identified C282Y homozygotes (not clearly screening-detected), by different standards for disease, and by potential selection bias due to non-protocol-based selection for further clinical work-up.	Estimates of disease in newly identified C282Y homozygotes at screening are too limited to provide confident estimates of penetrance.

Tabell 1: Sammenlikning og vurdering av 11 studier i forhold til penetrans av C282Y homozygote (12).

Adams publiserte i 2000 en oversiktsartikkel som tok for seg det han kaller ”non expressing” C282Y homozygote (15). Fire studier ble inkludert hvor antall screenede varierte fra 1064 til 5211. Andelen C282Y homozygote med en normal ferritin lå på 40 %, 50 %, 25 % og 81 %. Resultatene er vist i tabell 2.

Population sample	Country	n	Prevalence of homozygotes	C282Y homozygotes with a normal ferritin (%)
Electoral roll (17)	New Zealand	1064	1 in 213	40
Primary care (29)	USA	1653	1 in 276	50
Epidemiological survey (16)	Australia	3011	1 in 188	25
Blood donors (15)	Canada	5211	1 in 327	81

Tabell 2: Prevalens av C282Y homozygote uten jernoverskudd i fire ulike studier (15).

## 5. DISKUSJON

Det finnes mange studier som har vurdert grad av klinisk penetrans i forhold til hemokromatose, og mange har hatt som formål å vurdere dette i forhold til hvorvidt det er grunnlag for å igangsette større screeningprogrammer.

Studiene som er vurdert har benyttet ulike definisjoner av sykdommen, og øvre referansegrense for biokjemiske prøver varierer også. Dette er faktorer som gjør sammenlikning vanskeligere, og som kan gi sprikende resultater.

Prevalensen av mutasjonene varierer i ulike deler av verden (figur 1). Studier fra populasjoner med ulik prevalens vil kunne rapportere ulike frekvenser av symptomer, og det er særlig viktig å vite hvor mange homozygote studiene faktisk har inkludert. Dersom antallet homozygote er lite, blir det vanskeligere å trekke konklusjoner angående disse. Populasjonsstudier som er utført i områder med lav prevalens må screene flere mennesker for å få tilstrekkelig antall pasienter med homozygot C282Y mutasjon med i studien.

En annen kilde til forskjeller er utvalget av pasienter som er med i de ulike studiene. Det kan bli forskjell både når det gjelder forekomst av mutasjonene og det kliniske uttrykket hvis metoden for inkludering av pasienter gjør at den ene metoden mer sannsynlig identifiserer homozygote. Familiescreening kan for eksempel tenkes å finne flere homozygote med klinisk uttrykk enn en vil finne i generelle befolkningsstudier.

Det kliniske uttrykket vil altså variere avhengig av hvordan en populasjon er identifisert, hvordan den er sammensatt og hva slags etnisk sammensetning den har. De store screeningundersøkelsene (7, 10, 14) har grunnlag i en uselektet populasjon, og er blant de som rapporterer de laveste gradene av penetrans.

Forskjellen mellom frekvensen av symptomer for personer med nydiagnostisert C282Y/C282Y genotype og personer uten HFE mutasjon er svært liten (Figur 2).

HUNT 2 undersøkelsen (14) er et eksempel på en screeningundersøkelse der en har benyttet biokjemisk screening, og hvor kun individer med forhøyede blodprøveverdier vil oppdages. Mulige homozygote som ikke viser et biokjemisk uttrykk vil da ikke bli fanget opp. Dette problemet er tatt opp i Adams (15) artikkel hvor en ser at andelen homozygote med normal ferritin er langt fra neglisjerbar. Dette beviser at dersom en ønsker å oppdage de med et biokjemisk og eventuelt klinisk uttrykk, er screening med blodprøver og deretter gentest best egnet. Hvis en kun bruker gentest, vil en få en stor andel positive funn uten klinisk relevans.

Artiklene som er vurdert konkluderer generelt med liten grad av penetrans. Foreløpig kan en bare konkludere med at kunnskapene om den kliniske penetransen er mangelfull og avhengig av kriteriene som brukes for klinisk penetrans. Ved å definere klinisk penetrans som uttrykk av komplikasjoner som for eksempel cirrhose og bronsediabetes er den rapporterte penetransen svært lav.

HFE proteinet er antagelig bare ett av mange jernrelaterte proteiner som kontrollerer den intracellulære jernhomeostasen. Det kan tenkes at den til nå rapporterte lave graden av penetrans avhenger av andre faktorer, for eksempel gener i nærheten av HFE genet som kan innvirke på ekspresjonen av dette genet. Videre forskning på området er nødvendig for at dette skal forstås bedre.

Det rapporteres ofte lavere andel av kvinner med penetrans, og dette kan skyldes det beskyttende blodtapet via menstruasjon. Blodtap på annet vis vil også virke beskyttende. Hemokromatosepasienter får per i dag ikke være blodgivere. Dette er et omdiskutert tema, da det ville fungere terapeutisk for hemokromatosepasienten, og samtidig gi flere potensielle blodgivere. Dette kan synes som en vinn vinn situasjon, men blodgiving skal ikke være egennyttig for giveren, og i og med at dette er del av et behandlingsopplegg, vil det være i pasientens interesse.

## **6. KONKLUSJON**

Desto høyere prevalensen av mutasjonen er i en gitt befolkning, jo mer aktuelt blir screening med blodprøver og eventuelt videre med gentest ved forhøyede biokjemiske prøver. Studiene som finnes i dag viser ulike grader av penetrans, men de kliniske komplikasjonene er generelt sjeldne. Hvordan biokjemisk og klinisk penetrans skal defineres er fortsatt usikkert, for eksempel hvordan en skal forholde seg til forhøyede leverenzymmer som ASAT og ALAT. I og med at de store screeningundersøkelsene som er utført til nå viser svært lav klinisk penetrans, mener jeg at det foreløpig ikke er grunnlag for å starte slike store screeningprogrammer. HEIRS studien som er i gang med å screene 100.000 mennesker i USA og Canada vil antagelig bringe ytterligere informasjon om prevalens og andel subkliniske tilfeller. Barn med en forelder som har hemokromatose, bør få oppfølging. Ofte vil det være gunstig om den



andre foreldren tester seg, for ut i fra dette kan en si noe om barnets genotype. Dersom denne ikke er heterozygot eller homozygot for C282Y, vil ikke barnet kunne være homozygot.

## 7. REFERANSER

1. Adams P et al. International Consensus Conference on Haemochromatosis. J Hepatol 2000; 33: 485 – 504
2. Bacon BR et al. Molecular Medicine and Hemochromatosis: At the Crossroads. Gastroenterology 1999; 116: 193 – 207
3. Borch-Johnsen B, Hauge A. Bør jernpreparater reseptbelegges? Tidsskrift for den norske legeforening 2001; 121: 460 -462
4. Feder JN et al. A Novel MHC class-1 like Gene is Mutated in Patients with Hereditary Haemochromatosis. Nature genetics 1996; 13: 399 – 408
5. Bacon BR et al. HFE Genotype in Patients with Hemochromatosis and Other Liver Diseases. Ann Intern Med 1999; 130: 953 – 962
6. Bell et al. Klinisk erfaring med tidlig hemokromatose. Tidsskrift for den norske legeforening 1994; 114: 1704 – 08
7. Beutler E et al. Penetrance of 845 G-A (C282Y) HFE Hereditary Haemochromatosis Mutations in the USA. Lancet 2002; 359: 211-218
8. Olynyk JK et al. A Population Based Study of the Clinical Expression of the Hemochromatosis Gene. N Engl J Med 1999; 341: 718 – 724
9. Piperno A. Classification and Diagnosis of Iron Overload. Haematologica 1998; 83: 447 – 455
10. Waalen J et al. Penetrance of Hemochromatosis. Blood Cells, Molecules and Diseases 2002; 29: 418 – 432
11. Bulaj ZJ et al. Clinical and Biochemical Abnormalities in People Heterozygous for Hemochromatosis. N Engl J Med 2006; 24: 1799 – 1805
12. Whitlock EP et al. Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2006; 145: 209 – 223
13. Lainé et al. Phenotypic Expression in Detected C282Y Homozygous Women Depend on Body Mass Index. Journal of Hepatology 2005; 43: 1055 – 1059
14. Åsberg A et al. Screening for Hemochromatosis: High Prevalence and Low Morbidity in an Unselected Population of 63,238 Persons. Scand J Gastroenterol 2002; 10: 1108 – 1115

15. Adams PC. Nonexpressing Homozygotes for C282Y Hemochromatosis: Minority or Majority of Cases? *Molecular Genetics and Metabolism* 2000; 71: 81 -86
16. Sham RL et al. Asymptomatic Hemochromatosis Subjects: Genotypic and Phenotypic Profiles. *Blood* 2000; 96: 3707 – 3711
17. Ryan E et al. Underdiagnosis of Hereditary Hemochromatosis: Lack of Presentation or Penetration? *Gut* 2002; 51: 108 – 112
18. Njajou OT et al. Is Screening for Hemochromatosis Worthwhile? *European Journal of Epidemiology* 2004; 19: 101 – 108
19. Brandhagen DJ et al. Recognition and Management of Hereditary Hemochromatosis. *American Family Physician* 2002; 65: 853 – 860
20. Niederau C et al. Long-term Survival in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107 – 1119
21. McCune CA et al. Hereditary Haemochromatosis: Only 1 % of Adult HFE C282Y Homozygotes in South Wales have a Clinical Diagnosis of Iron Overload. *Hum Genet* 2002; 111: 538 – 543
22. Gleeson F et al. Clinical Expression of Haemochromatosis in Irish C282Y Homozygotes Identified Through Family Screening. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16: 859 – 863
23. Frst med. Lab, Blåbok. Frst med. Lab, 28.05.2007  
<http://www.furst.no/bb/index6.html>
24. Beutler E. Hemochromatosis: genetics and Pathophysiology. *Annu. Rev. Med* 2006; 331-47
25. Yen AW et al. Revisiting Hereditary Hemochromatosis: Current Concepts and Progress. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 391 – 399
26. Lucotte G, Dieterlen F. A European allele map of the C282Y mutation of hemochromatosis: Celtic versus Viking origin of the mutation? *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2003; 31: 262 – 267
27. Waalen et al. The Penetrance of Hereditary Hemochromatosis. *Best Practice and Research* 2005; 18: 203 – 220